

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790700

研究課題名(和文)尿中バイオマーカーと循環器疾患リスクに関する疫学研究

研究課題名(英文)Relations between urinary biomarkers and risk factors of cardiovascular diseases in Japanese men and women

研究代表者

梅澤 光政(UMESAWA, MITSUMASA)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：00567498

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は日本人を対象として、尿に含まれる各種のバイオマーカーと循環器疾患との関連を疫学手法を用いて検討してきた。本研究では、地域住民において、非肥満者(Body Mass Index<25.0kg/m<sup>2</sup>)ではスポット尿(単回尿)中のナトリウム濃度が高いことが将来の収縮期血圧値の上昇につながる事が明らかとなった。また、横断調査ではあるが、スポット尿中C-ペプチド濃度から推定されるC-ペプチドの1日排泄量が、糖尿病の者ではそうでない者よりも有意に高いことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The main finding of this study was that sodium concentrations in spot urine were positively associated with subsequent blood pressure increases in normal weight (Body Mass Index<25.0kg/m<sup>2</sup>) Japanese subjects. This association was not observed in overweight Japanese subjects. We also found that daily C-peptide excretion estimated from spot urine was higher among subjects with diabetes mellitus than subjects without diabetes mellitus.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：疫学 尿 循環器疾患

### 1. 研究開始当初の背景

尿は人体から排泄される水溶性因子の多くを含み、幅広い情報をもたらしてくれる重要な検体であるが、血液検体に比べて疾病のバイオマーカーに関する研究は進んでいない。申請者は横断研究により、男性においてスポット尿中の尿素窒素濃度（蛋白質摂取の指標）が収縮期血圧値と負の関連を示すことを報告した（Umesawa M, et al. Am J Hypertens 2010）。しかし、追跡調査を用いた縦断的な検討はできていない。また、尿中に含まれる他のバイオマーカーと疾病の関連を検討した研究もほとんど行われていない。

そこで、我々は日本人集団を対象とし、スポット尿を用いた横断・追跡研究を設定し、スポット尿検体中に含まれるバイオマーカーと循環器疾患の発症や高血圧、糖尿病との関連を明らかにすることで、尿検体の循環器疾患のバイオマーカーとしての有用性を検討することとした。

### 2. 研究の目的

本研究では、スポット尿中に含まれるバイオマーカー（ナトリウム、尿素窒素、C-ペプチドなど）と高血圧、糖尿病の関連を横断・縦断的に分析し、これらの尿中バイオマーカーを測定することが、循環器疾患のハイリスク者の早期発見に有効であるかを明らかにすることを目的とした。

本研究の仮説は、スポット尿中のナトリウムが血圧値と正の関連を示し、尿素窒素が血圧値と負の関連を示すことである。また、スポット尿中 C-ペプチドが糖尿病およびその指標と正の関連を示すことである。

### 3. 研究の方法

本研究では平成 17 年に健診でスポット尿検体を採取した、茨城県 C 市の対象者約 2,600 人について平成 23 年以降に追跡の健診を行い、平成 17 年をベースラインとして、ベースライン時のスポット尿中バイオマーカー（ナトリウム、尿素窒素）の値とその後の血圧値の変化との関連を検討した。

また、平成 23 年に茨城県 C 市の 1 地区で健診を受診した約 2,000 人についてスポット尿検査（測定項目：C-ペプチド、ナトリウム、尿素窒素、クレアチニン）を行い、平成 24 年、同 25 年にもそれぞれ C 市の別の地区でスポット尿検査（測定項目：ナトリウム、尿素窒素、クレアチニン）を行い、C-ペプチドと糖尿病の関連、ナトリウム・尿素窒素と血圧値の関連を分析した。C-ペプチドと糖尿病の関連については、その後平成 24 年、同 25 年の健診で追跡調査を行った。

尿中のバイオマーカーとして、我々はスポット尿中ナトリウム濃度・尿素窒素濃度を用いた。これは、平成 17 年に茨城県 C 市の男女 225 名を対象として実施したスポット尿と 24 時間蓄尿の結果から、スポット尿中ナトリ

ウム濃度・尿素窒素濃度が 24 時間尿中に排泄されたナトリウム・尿素窒素の指標として使用できると判断したためである。

本研究は茨城県立医療大学および獨協医科大学において倫理審査を受け、承認を得た上で実施した。

### 4. 研究成果

#### (1) スポット尿中ナトリウム濃度・尿素窒素濃度と長期的な血圧値の変化の関連

平成 17 年にスポット尿検査を実施した正常血圧者のうち、平成 21~23 年に再度健診を受診し、その時に降圧薬の内服を行っていなかった 40~75 歳の男女 891 人（男性 295 人、女性 596 人）について、スポット尿中ナトリウム濃度および尿素窒素濃度の四分位で 4 群に分け、それぞれの群の間で、平成 17 年の健診時の収縮期血圧値・拡張期血圧値（2 回測定の平均値）と平成 21~23 年の健診時のそれらとの差（血圧値の変化量）を比較した。

スポット尿中ナトリウム濃度と収縮期血圧値の変化量の間には正の関連が認められた。この関連は Body Mass Index (BMI) が 25 未満の非肥満者でより明らかであり、年齢、性、BMI、飲酒、喫煙を調整した後も、非肥満者ではスポット尿中ナトリウム濃度が最も低い群に比べ、それが最も高い群では有意に血圧値の変化量が大きかった（図 1）。肥満者ではこの関係は見られなかった（図 1）。スポット尿中ナトリウム濃度と拡張期血圧値の変化量の間には、関連は認められなかった。

スポット尿中尿素窒素濃度と収縮期血圧値、拡張期血圧値の変化量の間には、関連は認められなかった。

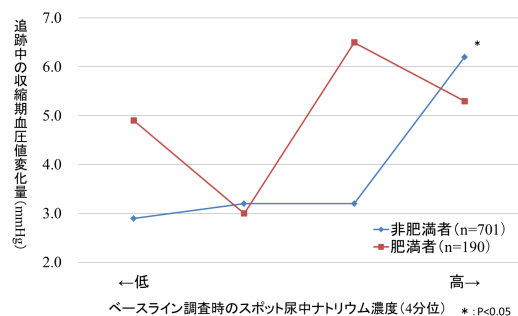


図 1 スポット尿中ナトリウム濃度と収縮期血圧値の変化量の関連

#### (2) スポット尿中 C-ペプチドと糖尿病・HbA1c 値の変化の関連

平成 23 年にスポット尿検査を実施した健診受診者のうち、他の検査も全て受診し、かつ健診受診時に空腹であった 40~75 歳の男女 1,024 人（男性 433 人、女性 591 人）について、糖尿病の有無別に、推定 1 日尿中 C-ペプチド排泄量を比較した。推定 1 日尿中 C-ペプチド排泄量は川崎らの 1 日尿中クレアチニン排泄量の推定式を用いて算出した（スポット尿中 C-ペプチド濃度 × (1 日尿中クレア

チニン排泄量/スポット尿中クレアチニン濃度)) (川崎晃一、他・日本公衆衛生雑誌1991)。また、糖尿病は次のいずれかもしくは複数を満たすものとした:「HbA1c値(NGSP)6.5%以上」「空腹時血糖値126mg/dl以上」「糖尿病治療中」

推定1日尿中C-ペプチド排泄量は糖尿病群では非糖尿病群よりも有意に多かった(図2)。

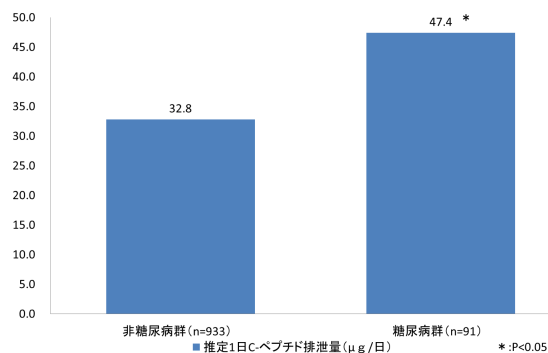


図2 糖尿病と推定1日C-ペプチド排泄量の関連

また、平成23年に上記の条件で非糖尿病群とされた40~75歳の男女933人について、平成24年・同25年の健診で追跡調査を行った。各年の追跡者数は720人、581人であった。各々について、推定1日尿中C-ペプチド排泄量と平成23年以降の糖尿病の発症およびHbA1c値の変化量について分析を行ったが、関連は認められなかった。

### (3) スポット尿中ナトリウム・尿素窒素と血圧値の関連

平成23~25年にスポット尿検査を実施した健診受診者のうち、降圧薬の内服を行っていない40~75歳の男女3,820人(男性1,465人、女性2,355人)について、スポット尿中ナトリウム濃度および尿素窒素濃度の四分位で4群に分け、それぞれの群の間で、収縮期血圧値・拡張期血圧値を比較した。

収縮期血圧値はナトリウム濃度と正の関連を、尿素窒素濃度とは負の関連を示した。これらの関連は年齢、性、BMI、飲酒、喫煙、地区を調整した後も認められた(図3)。

拡張期血圧値は尿素窒素濃度と負の関連を示した。この関連は収縮期血圧値と同様の調整を行った後も認められた(図4)。拡張期血圧値とナトリウム濃度の間には明らかな傾向が認められず、多変量調整を行った各群の拡張期血圧値を求めたところ、U-shapeを認めた(図4)。

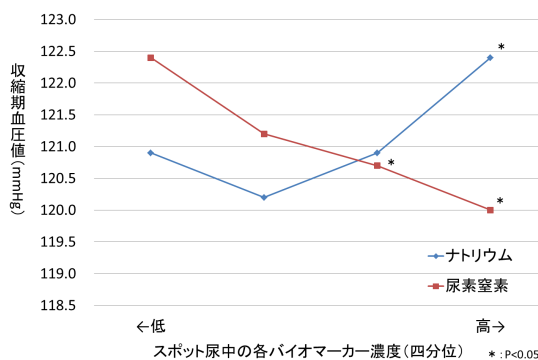


図3 スポット尿中ナトリウム・尿素窒素濃度と収縮期血圧値の関連

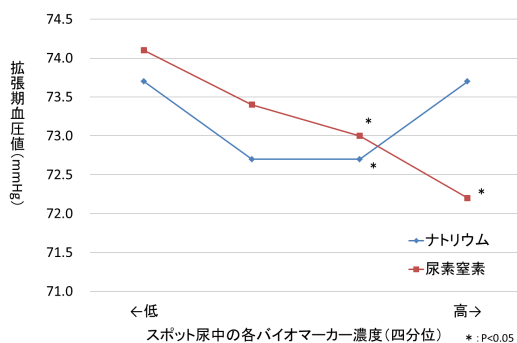


図4 スポット尿中ナトリウム・尿素窒素濃度と拡張期血圧値の関連

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計2件)

梅澤光政、他、日本人一般集団における、スポット尿を用いた尿中C-ペプチドの評価、第71回日本公衆衛生学会総会2012年10月25日 山口市。

梅澤光政、他、スポット尿中ナトリウム濃度と血圧値変化量の関連、第22回日本疫学会学術総会2012年1月27日 東京都千代田区。

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

梅澤 光政 (UMESAWA MITSUMASA)

獨協医科大学医学部・助教

研究者番号: 00567498

(2)研究協力者

磯 博康 (ISO HIROYASU)  
大阪大学大学院医学系研究科・教授  
研究者番号： 50223053

北村 明彦 (KITAMURA AKIHIKO)  
大阪大学大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号： 80450922

桜井 直美 (駒田 直美)  
(SAKURAI NAOMI)(KOMADA NAOMI)  
茨城県立医療大学保健医療学部・准教授  
研究者番号： 10274979

山岸 良匡 (YAMAGISHI KAZUMASA)  
筑波大学医学医療系・講師  
研究者番号： 20375504